



⑪ Veröffentlichungsnummer: **0 575 290 A1**

⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

②① Anmeldenummer : **93810410.6**

⑤① Int. Cl.⁵: **A61L 2/18, A01N 47/44,
G02C 13/00**

②② Anmeldetag : **08.06.93**

③① Priorität : **17.06.92 EP 92810467**

⑦① Anmelder : **CIBA-GEIGY AG**
Klybeckstrasse 141
CH-4002 Basel (CH)

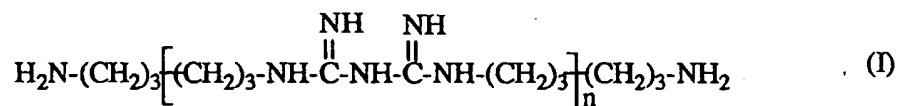
④③ Veröffentlichungstag der Anmeldung :
22.12.93 Patentblatt 93/51

⑦② Erfinder : **Schwind, Peter**
Buchenweg 20a
W-8759 Hösbach-Rottenberg (DE)

⑥④ Benannte Vertragsstaaten :
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL
PT SE**

⑤④ **Kontaktlinsenpflegemittel für harte und weiche Kontaktlinsen.**

⑤⑦ Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf Kontaktlinsenpflegemittel enthaltend ein Aminopropylbiguanid oder ein Salz davon, insbesondere eine Verbindung der Formel I,



worin n eine ganze Zahl zwischen 1 und 500 bedeutet, oder ein Salz davon, und den sogenannten Tris-Puffer (Trometamol) oder ein Homologes davon mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder ein Salz davon. Die Erfindung bezieht sich ebenfalls auf die Verwendung eines solchen Kontaktlinsenpflegemittels zur Reinigung und Desinfektion von Kontaktlinsen.

EP 0 575 290 A1

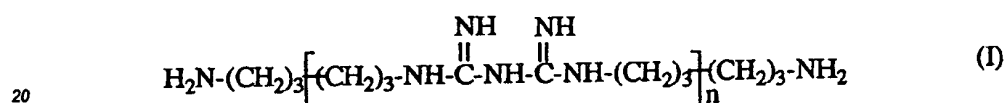
Die vorliegende Erfindung betrifft ein Kontaktlinsenpflegemittel für harte und weiche Kontaktlinsen, das ein (Poly)-Aminopropylbiguanid und einen speziellen Puffer.

Kontaktlinsenpflegemittel, die Aminopropylbiguanid enthalten, sind bereits bekannt. So werden in der GB 1,432,345 ophthalmische Zusammensetzungen und Kontaktlinsen definierte Zusammensetzungen beschrieben, die ein ophthalmologisch annehmbares polymeres Biguanid enthalten. Als in diesem Zusammenhang geeignete Puffer werden ausschliesslich Phosphat-Puffer offenbart.

Auch in der EP-A1-180,309 werden Desinfektions- und Konservierungslösungen für Kontaktlinsen offenbart, die ein Biguanid und einen Puffer enthalten. Wiederum ist das Biguanid vom Typus des Aminopropylbiguanids. Als Puffer werden insbesondere Borat-Puffer vorgeschlagen. Zusätzlich als Puffer genannt sind Citrat-Puffer, Bicarbonat-Puffer und gemischte Phosphat-Puffer.

Demgegenüber bezieht sich die vorliegende Erfindung auf Kontaktlinsenpflegemittel, die ein Aminopropylbiguanid oder ein Salz davon als Puffer den sogenannten Tris-Puffer (Trometamol) oder ein Homologes davon mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder ein Salz davon. Die Erfindung bezieht sich ebenfalls auf die Verwendung eines solchen Kontaktlinsenpflegemittels zur Reinigung und Desinfektion von Kontaktlinsen.

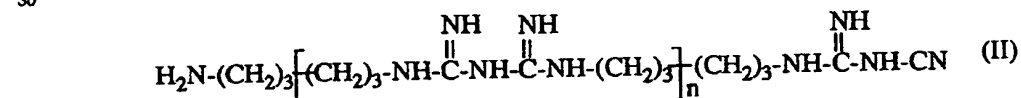
Die erfindungsgemäss zu verwendenden Aminopropylbiguanide weisen insbesondere die Formel I auf,



worin n eine ganze Zahl zwischen 1 und 500 bedeutet, ferner können auch Salze von Verbindungen der Formel I verwendet werden, insbesondere ophthalmologisch annehmbare Salze davon.

Die Verbindungen der Formel I sind bekannt. Ihre Herstellung ist z.B. in den GB 702,268 und GB 1,152,243 beschrieben. Darüberhinaus sind diese Verbindungen auch im Handel erhältlich, z.B. als Vantocil®, Cosmocil® oder als Arlagard®E von ICI Chemicals.

Die Verbindungen der Formel I können, je nach ihrer Herstellungsweise gewisse Anteile eines Nebenproduktes der Formel II enthalten,



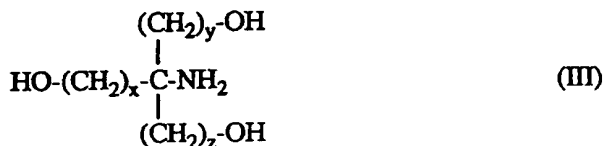
oder Salze davon, worin ebenfalls n eine ganze Zahl zwischen 1 und 500 bedeutet. Gemische von Verbindungen der Formel I mit solchen der Formel II können erfindungsgemäss ebenfalls verwendet werden. Der Anteil von Verbindungen der Formel II, bezogen auf die Gesamtmenge von Verbindungen der Formel I und Verbindungen der Formel II, liegt vorzugsweise bei weniger als 20 Gewichtsprozent, stärker bevorzugt bei weniger als 2 bis 10 Gewichtsprozent und beträgt besonders bevorzugt Null Gewichtsprozent.

Der Index n in den Formeln I respektive II bedeutet vorzugsweise 1 bis 200, insbesondere 2 bis 100, besonders bevorzugt 2 bis 50 und ganz besonders bevorzugt 3 bis 12. Je nach Bedeutung des Index n in den Formeln I oder II liegt das Molekulargewicht der verwendbaren Aminopropylbiguanide so niedrig wie dasjenige Molekulargewicht des Monomeren der Formel I ($n = 1$), oder im Bereich von etwa 600 bis 1600, falls Oligomere verwendet werden, d.h. wenn n beispielsweise für 3 bis 8 steht, oder auch im Bereich von etwa 50 000 bis etwa 90 000, falls n für deutliche höhere Werte steht, z.B. für etwa 270 bis 500.

Die Verbindung der Formel I wird in den erfindungsgemässen Kontaktlinsenpflegemitteln vorzugsweise in einer Menge, bezogen auf die Gesamtmenge des vorteilhafterweise in wässriger Lösung formulierten Kontaktlinsenpflegemittels, von 0,1 bis 100 ppm (0,00001 - 0,01 Gewichtsprozent) verwendet, insbesondere in einer Menge von 0,5 bis 50 ppm (0,00005 - 0,005 Gewichtsprozent) und besonders bevorzugt in einer Menge von 1 bis 10 ppm (0,0001 - 0,001 Gewichtsprozent), z.B. 1, 2 oder 5 ppm, verwendet.

Die im Rahmen der vorliegenden Erfindung geeigneten Salze von Verbindungen der Formel I respektive der Formel II sind wasserlösliche Salze, die vorteilhafterweise ophthalmologisch annehmbar sind. Geeignete Salze sind solche mit anorganischen oder organischen Säuren, beispielsweise Hydrochloride, Hydrobromide, Borate, Acetate, Gluconat, Sulfonate, Maleat, Ascorbate, Tartrate oder Citrat.

Bei dem erfindungsgemäss zur Anwendung kommenden Trometamol und dessen Homologen mit bis zu 10, bevorzugt mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, handelt es sich insbesondere um die Verbindungen der Formel III,



worin x, y und z, unabhängig voneinander, eine ganze Zahl, mindestens 1, bedeuten und die Summe aus x, y und z 3 bis 9 beträgt, bevorzugt 3 bis 6, oder ein Salz davon. In erster Linie bevorzugt ist 2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol (Trometamol), das einer Verbindung der Formel III entspricht, worin x und y und z jeweils 1 bedeuten. Die Verbindung Trometamol wird auch als Tris-Puffer bezeichnet.

Trometamol und dessen Homologe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen sind bereits bekannt. Ihre Anwendung in Arzneimitteln zur Behandlung von Entzündungen im Auge wurde bereits in der EP-A2-242,328 offenbart. Aus der WO 92/11876 sind bereits Zusammensetzungen für die Desinfektion von Kontaktlinsen bekannt, die 1,2 % Tromethamin / Tromethamin-hydrochlorid und 1 ppm Polyhexamethylenbiguanid-hydrochlorid enthalten. Im übrigen sind auch Verbindungen der Formel III im Handel erhältlich.

Trometamol wird als Puffer in den erfindungsgemässen Kontaktlinsenpflegemitteln vorzugsweise in einer Menge, bezogen auf die Gesamtmenge des Kontaktlinsenpflegemittels, von 0,05 bis 5 Gewichtsprozent, bevorzugt von 0,1 bis 2,5 Gewichtsprozent und besonders bevorzugt in einer Menge von etwa 0,2 bis etwa 1,5 Gewichtsprozent verwendet. Besonders bevorzugt wird Trometamol als Puffer in den erfindungsgemässen Kontaktlinsenpflegemitteln in einer Menge, bezogen auf die Gesamtmenge des Kontaktlinsenpflegemittels, von 0,05 bis weniger als 1,2 Gewichtsprozent verwendet oder von 0,05 bis weniger als 0,8 Gewichtsprozent, ganz besonders bevorzugt in einer Menge von 0,1 bis 0,6 Gewichtsprozent, insbesondere in einer Menge von 0,1 bis weniger als 0,6 Gewichtsprozent, wie z.B. bis zu 0,5 Gewichtsprozent.

Als Puffer kann 2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol oder ein Homologes davon mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, oder ein Salz davon, allein verwendet werden. Alternativ dazu kann eine der vorgenannten Verbindungen zusammen mit einem Salz davon verwendet werden. Wiederum werden hier vorzugsweise ophthalmologisch annehmbare Salze verwendet, wie z.B. die vorstehend im Zusammenhang mit Verbindungen der Formel I genannten Salze. Besonders geeignet sind die Hydrochloride oder Maleate von Verbindungen der Formel III, also beispielsweise die Kombination von 2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol mit dem Hydrochlorid von 2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol, ebenfalls die Kombination von 2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol mit dem Maleat von 2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol oder 2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol, dem geringe Mengen von Salzsäure zugesetzt werden.

Andere Puffer als Verbindungen der Formel III sind in den erfindungsgemässen Kontaktlinsenpflegemitteln vorzugsweise nicht enthalten. Sie können jedoch neben einer Verbindung oder mehrerer Verbindungen der Formel III zusätzlich enthalten sein.

Die erfindungsgemässen Kontaktlinsenpflegemittel werden vorzugsweise so formuliert, dass sie mit der Tränenflüssigkeit isotonisch sind. Sie können allgemein Zusatzstoffe enthalten, wie sie für Kontaktlinsenpflegemittel üblich sind. Darunter fallen z.B. die Tonizität beeinflussende Substanzen, oberflächenaktive Substanzen, die Viskosität beeinflussende Substanzen, oder Komplexbildner. Die Mengen, in denen diese oder weitere übliche Zusatzstoffe in den erfindungsgemässen Kontaktlinsenpflegemitteln enthalten sind, bewegen sich im Rahmen der dem Fachmann geläufigen Werte.

Unter einer Lösung, die mit der Tränenflüssigkeit isoton ist, wird allgemein eine Lösung verstanden, deren Konzentration der Konzentration einer 0,9 %-igen Kochsalzlösung entspricht. Abweichungen hiervon sind durchaus möglich, solange die zu behandelnden Kontaktlinsen dabei nicht geschädigt werden. Die Isotonie mit der Tränenflüssigkeit oder auch eine andere gewünschte Tonizität kann durch Zugabe von organischen oder anorganischen die Tonizität beeinflussenden Substanzen eingestellt werden. Erstere können z.B. in Mengen von etwa 1 bis 4,5 Gewichtsprozent verwendet werden, letztere in Mengen von etwa 0,1 bis 1,3 Gewichtsprozent. Generell wird soviel der die Tonizität beeinflussenden Substanz zugegeben, dass die Tonizität der erfindungsgemässen Zusammensetzung insbesondere im Bereich von 200 bis 450 Milliosmol liegt, vorzugsweise im Bereich von etwa 270 bis etwa 330 Milliosmol. Typische organische Substanzen dieser Art sind beispielsweise Glycerin, Harnstoff, Propylenglykol oder Zucker wie Mannit oder Sorbit, typische anorganische Substanzen dieser Art sind insbesondere Kaliumchlorid oder Natriumchlorid. Auch Gemische dieser Verbindungen miteinander können erfindungsgemäss verwendet werden.

Geignete oberflächenaktive Substanzen sind beispielsweise in der EP-A2-180,309 genannt. Als besonders geeignete Vertreter, die erfindungsgemäss verwendet werden können, sind hier beispielsweise Poloxamer-Typen oder Miranol-Typen genannt. Weitere Vertreter sind dem Fachmann bekannt. Diese Substanzen können beispielsweise in Mengen von bis zu 20 Gewichtsprozent, insbesondere in Mengen von 0,4

bis 5 Gewichtsprozent verwendet werden.

Geeignete Viskosität beeinflussende Substanzen sind dem Fachmann ebenfalls bekannt. Als besonders geeignete Vertreter, die erfindungsgemäss verwendet werden können, seien hier beispielsweise Polyvinylalkohol, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose oder Polyacrylsäure genannt. Typische Mengen für diese Substanzen sind 0,1 bis 2 Gewichtsprozent.

Ein besonders geeigneter Komplexbildner ist insbesondere Ethylendiamintetraessigsäure, kurz EDTA, respektive Salze davon, wie Natriumsalze. Typische Mengen für diese Substanzen sind 0,01 bis 1 Gewichtsprozent.

Die erfindungsgemässen Kontaktlinsenpflegemittel sind für alle Arten von Kontaktlinsen geeignet. Darunter fallen insbesondere die sogenannten harten und weichen Kontaktlinsen, aber auch die sogenannten hart-flexiblen oder hoch-gasdurchlässigen Kontaktlinsen. Die erfindungsgemässen Kontaktlinsenpflegemittel weisen eine antimikrobielle Wirkung und darüber hinaus eine reinigende Wirkung auf. Je nach speziell beabsichtigtem Verwendungszweck können die erfindungsgemässen Kontaktlinsenpflegemittel als Reinigungsmittel, als Desinfektionsmittel, oder z.B. als Lösung zur Aufbewahrung, zum Abspülen, Befeuchten oder Einweichen von Kontaktlinsen eingesetzt werden. Alle diese Lösungen zeichnen sich durch eine gute Reinigungs- und Desinfektionswirkung bei hoher Verträglichkeit in einer einzigen Lösung aus.

Ferner weisen die erfindungsgemässen Kontaktlinsenpflegemittel gegenüber aus dem Stand der Technik bekannten Pflegemitteln, z.B. gegenüber der Bausch & Lomb Kombilösung, bei besserer antimikrobieller Wirksamkeit überraschenderweise ein deutlich besseres Cytotoxizitätsverhalten auf. Das Gesamtspektrum der Eigenschaften der erfindungsgemässen Kontaktlinsenpflegemittel wird daher gegenüber den Eigenschaften von Kontaktlinsenpflegemitteln, die aus dem Stand der Technik bekannt sind, als deutlich positiver eingeschätzt.

Die erfindungsgemässen Kontaktlinsenpflegemittel werden auf an sich bekannte Weise hergestellt, insbesondere durch konventionelles Vermischen der Bestandteile mit Wasser bzw. Lösen der Bestandteile in Wasser.

Die erfindungsgemässen Zusammensetzungen sind insbesondere zur Reinigung und Desinfektion von Kontaktlinsen geeignet. Die erfindungsgemässen Kontaktlinsenpflegemittel werden auf an sich bekannte Art und Weise verwendet, z.B. indem eine Kontaktlinse mit dem Kontaktlinsenpflegemittel für eine Zeitspanne in Kontakt gebracht wird, die für eine Reinigung oder Desinfektion ausreichend ist. Je nach Linsentyp und Verschmutzungsgrad ist hierfür eine Zeitspanne von einigen Minuten bis zu etwa 24 Stunden, bevorzugt bis zu etwa 4 bis 12 Stunden, ausreichend.

Eine bevorzugte erfindungsgemässe Lösung enthält beispielsweise

Aminopropylbiguanid	0,0005 bis 0,05 mg/ml
2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol	0,67 bis 4,03 mg/ml
2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol · HCl	2,64 bis 4,02 mg/ml,

wobei die Gesamtmenge Puffer vorzugsweise geringer als 8 mg/ml und insbesondere geringer als 6 mg/ml ist, ferner kann sie vorzugsweise enthalten:

NaCl oder KCl	3 bis 9 mg/ml insbesondere 5,5 bis 9 mg/ml
oberflächenaktive Substanz	5 bis 30 mg/ml
EDTA	0,1 bis 2 mg/ml.

Eine ebenfalls bevorzugte erfindungsgemässe Lösung enthält beispielsweise

Aminopropylbiguanid	0,0005 bis 0,05 mg/ml
2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol	1,00 bis 4,00 mg/ml insbesondere etwa 2,5 mg/ml

sowie geringe Mengen HCl, um den gewünschten pH-Bereich einzustellen.

Der gewünschte pH-Bereich der erfindungsgemässen Zusammensetzungen liegt insbesondere bei etwa

7,0 bis 7,5, bevorzugt bei 7,1 bis 7,4 und speziell bevorzugt bei 7,3.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der Erläuterung der Erfindung. Sie sollen den Gegenstand der Erfindung jedoch in keiner Weise einschränken, insbesondere nicht auf den Gegenstand der Beispiele.

5

Beispiel 1: Formulierung für weiche Kontaktlinsen

1 ml Lösung enthält:

10

15

Aminopropylbiguanid (Arlagard®)	0,005 mg
2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol	0,97 mg
2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol · HCl	6,61 mg
NaCl	6,6 mg
Poloxamer 407	10 mg
EDTA	1 mg.

20

Beispiel 2: Formulierung für harte Kontaktlinsen

1 ml Lösung enthält:

25

30

35

Aminopropylbiguanid (Arlagard®)	0,005 mg
2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol	0,97 mg
2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol · HCl	6,61 mg
NaCl	6,6 mg
Poloxamer 407	10 mg
EDTA	1 mg
Polyvinylalkohol	14 mg.

Beispiel 3: Formulierung für weiche Kontaktlinsen

40

1 ml Lösung enthält:

45

50

Aminopropylbiguanid (Arlagard E®)	0,005 mg
2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol	1,39 mg
2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol · HCl	6,06 mg
NaCl	5,5 mg
Poloxamer 407	10 mg
EDTA	1 mg.

Beispiel 4: Antimikrobielle Wirksamkeit

55

Die Formulierung gemäss Beispiel 3 wurde gegenüber den folgenden Testkeimen untersucht: Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Candida albicans, Aspergillus niger. In der folgenden Tabelle wird das Anfangs-Inokulum angegeben sowie die Keimzahl, die nach 4 bzw. 6 Stunden Einwirkungszeit der Formulierung gemäss Beispiel 3 noch festzustellen war:

Testk im	Anfangs-Inokulum	Keimzahl nach 4 h	Keimzahl nach 6 h
Escherichia coli	$6,8 \cdot 10^5$	0	0
Staphylococcus aureus	$8,9 \cdot 10^5$	0	0
Pseudomonas aeruginosa	$1,0 \cdot 10^6$	0	0
Candida albicans	$1,1 \cdot 10^6$	$2,7 \cdot 10^5$	$1,8 \cdot 10^5$
Aspergillus niger	$1,1 \cdot 10^6$	$6,2 \cdot 10^5$	$1,1 \cdot 10^6$

Demgegenüber wurden für die Bausch & Lomb Renu Lösung, enthaltend Aminopropylbiguanid (0,5 ppm) und einen Borat-Puffer, folgende Werte ermittelt:

Testkeim	Anfangs-Inokulum	Keimzahl nach 4 h	Keimzahl nach 6 h
Escherichia coli	$6,8 \cdot 10^5$	$9,5 \cdot 10^1$	$4,3 \cdot 10^1$
Staphylococcus aureus	$8,9 \cdot 10^5$	$5,7 \cdot 10^1$	$3,8 \cdot 10^1$
Pseudomonas aeruginosa	$1,0 \cdot 10^6$	0	0
Candida albicans	$1,1 \cdot 10^6$	$4,9 \cdot 10^5$	$6,2 \cdot 10^5$
Aspergillus niger	$1,1 \cdot 10^6$	$5,5 \cdot 10^5$	$4,3 \cdot 10^5$

Beispiel 5: Cytotoxizitätstest

Um das cytotoxische Potential zu bestimmen, wurde die Formulierung gemäss Beispiel 3, im Vergleich mit der Kombi-Lösung von Bausch & Lomb, dem Wachstums-Inhibierungs-Test (Growth Inhibition Test) unterworfen. In diesem Test wird die Abnahme von Zellwachstum in Gegenwart toxischer Substanzen bestimmt, indem der Proteingehalt von behandelten Zellkulturen mit dem Proteingehalt von unbehandelten Zellkulturen nach 72 Stunden Inkubation verglichen wird. Die Testlösungen werden seriell mit dem Zell-Kulturmedium verdünnt (DMEM-FCS). L 929 Zellkulturen werden 72 Stunden in Gegenwart der verschieden stark konzentrierten Lösungen inkubiert. Dabei ergibt sich, dass die erfindungsgemässe Lösung erst bei Konzentrationen von 20 % v/v cytotoxische Effekte induziert, während die Kombi-Lösung bereits bei Konzentrationen von 5 % v/v cytotoxische Effekte induziert.

In dem durchgeführten Test gilt, dass der Proteingehalt ein Mass für das Zellwachstum ist bzw. für die Wachstumsinhibierung, die durch toxische Substanzen induziert wird. Eine Wachstumsinhibierung von mehr als 30 % im Vergleich zu unbehandelten Kulturen wird dabei als klarer cytotoxischer Effekt betrachtet.

Lösung A): Formulierung gemäss Beispiel 3

Konzentration der Lösung [% v/v]	20,0	10,0	5,0	2,5	1,3	0,6
Wachstumsinhibierung [%]	32	11	4	4	2	0

Lösung B): Kombi-Lösung von Bausch & Lomb

Konzentration der Lösung [% v/v]	20,0	10,0	5,0	2,5	1,3	0,6
Wachstumsinhibierung [%]	92	68	40	25	11	7

Diese Ergebnisse belegen, dass die Kombi-Lösung bereits bei um den Faktor 4 niedrigerer Verdünnung, nämlich bei 5 % v/v, cytotoxische Effekte induziert, verglichen mit der Formulierung gemäss Beispiel 3, bei der d rartig Effekte rst b i 20 % v/v Lösungen auftreten.

Beispiel 6: Formulierung für hart Kontaktlinsen

1 ml Lösung enthält:

5	Polyaminopropylbiguanid (Cosmocil ®)	0,002 mg
	2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol	2,5 mg
	NaCl	7,5 mg
10	Poloxamer 407	10 mg
	Hydroxyethylcellulose	3,2 mg
	EDTA	1 mg
15	HCl zur pH-Einstellung.	

Beispiel 7: Formulierung für weiche Kontaktlinsen

1 ml Lösung enthält:

20	Polyaminopropylbiguanid (Cosmocil ®)	0,001 mg
	2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol	2,45 mg
25	NaCl	7,4 mg
	Poloxamer 407	1,0 mg
	EDTA	0,25 mg
30	HCl zur pH-Einstellung.	

Beispiel 8: Antimikrobielle Wirksamkeit

Die Formulierung gemäss Beispiel 6 wurde gegenüber den folgenden Testkeimen untersucht: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Aspergillus niger*. In der folgenden Tabelle wird das Anfangs-Inokulum angegeben sowie die Keimzahl, die nach 6 Stunden Einwirkungszeit der Formulierung gemäss Beispiel 6 noch festzustellen war:

40	Testkeim	Anfangs-Inokulum	Keimzahl nach 6 h
	<i>Escherichia coli</i>	$1,1 \cdot 10^6$	0
45	<i>Staphylococcus aureus</i>	$1,4 \cdot 10^6$	0
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$1,3 \cdot 10^6$	0
	<i>Candida albicans</i>	$1,2 \cdot 10^6$	$4,1 \cdot 10^5$
50	<i>Aspergillus niger</i>	$5,7 \cdot 10^5$	$2,8 \cdot 10^5$

Beispiel 9: Cytotoxizitätstest

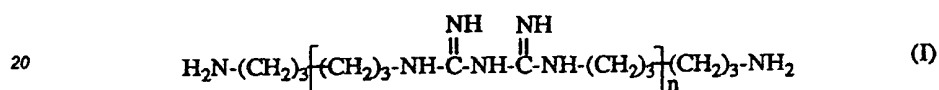
55 Analog zu Beispiel 5 wurde die Formulierung gemäss Beispiel 6 dem Wachstums-Inhibierungs-Test (Growth Inhibition Test) unterworfen. Dabei ergibt sich, dass die erfindungsgemässe Lösung selbst bei Konzentrationen von 20 % v/v nur äusserst geringe cytotoxische Effekte induziert, während die Kombi-Lösung bereits bei Konzentrationen von 5 % v/v deutliche cytotoxische Effekte induziert (siehe Beispiel 5).

Lösung g mäss Beispi 1 6

5	Konz ntration der Lösung [% v/v]	20,0	10,0	5,0	2,5	1,3	0,6
	Wachstumsinhibi rung [%]	12	5	0	0	0	3

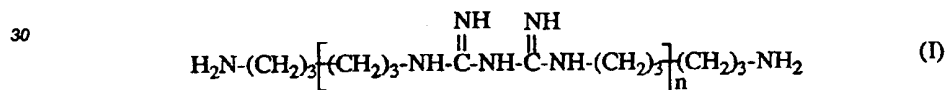
10 Patentansprüche

1. Kontaktlinsenpflegemittel enthaltend ein Aminopropylbiguanid oder ein Salz davon und als Puffer Trometamol oder ein Homologes davon mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder ein Salz davon.
- 15 2. Kontaktlinsenpflegemittel gemäss Anspruch 1, worin das Aminopropylbiguanid eine Verbindung der Formel I ist,

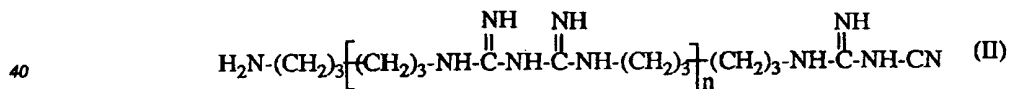


worin n eine ganze Zahl zwischen 1 und 500 bedeutet, oder ein Salz einer Verbindung der Formel I.

- 25 3. Kontaktlinsenpflegemittel gemäss Anspruch 1, worin das Aminopropylbiguanid ein Gemisch einer Verbindung der Formel I oder eines Salzes davon,

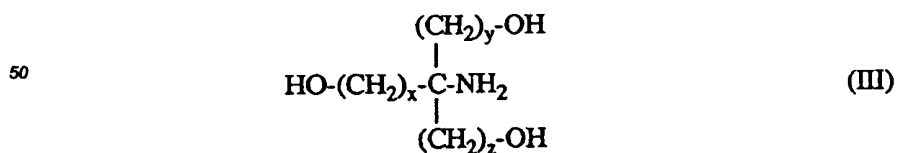


- 35 worin n eine ganze Zahl zwischen 1 und 500 bedeutet, mit einer Verbindung der Formel II oder eines Salzes davon ist,



worin ebenfalls n eine ganze Zahl zwischen 1 und 500 bedeutet.

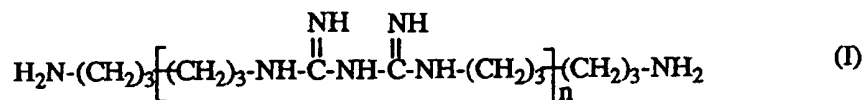
- 45 4. Kontaktlinsenpflegemittel gemäss Anspruch 1, worin der Puffer eine Verbindung der Formel III ist,



- 55 worin x, y und z, unabhängig voneinander, eine ganze Zahl, mindestens 1, bedeuten und die Summe aus x, y und z 3 bis 9 beträgt, oder ein Salz davon.

5. Kontaktlinsenpflegemittel gemäss Anspruch 1, worin das Aminopropylbiguanid eine Verbindung der Formel

mel I ist,



10 worin n eine ganze Zahl zwischen 1 und 500 bedeutet, oder ein Salz einer Verbindung der Formel I und
 worin der Puffer Trometamol ist oder ein Salz davon.

6. Kontaktlinsenpflegemittel gemäss Anspruch 1 enthaltend 0,05 bis weniger als 1,2 Gewichtsprozent Trometamol oder ein Homologes davon mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder ein Salz davon.
- 15 7. Kontaktlinsenpflegemittel gemäss Anspruch 1 enthaltend 0,05 bis weniger als 0,8 Gewichtsprozent Trometamol oder ein Homologes davon mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder ein Salz davon.
8. Kontaktlinsenpflegemittel gemäss Anspruch 1 enthaltend 0,1 bis 0,6 Gewichtsprozent Trometamol oder ein Homologes davon mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder ein Salz davon.
- 20 9. Kontaktlinsenpflegemittel gemäss Anspruch 5 enthaltend 0,1 bis 0,6 Gewichtsprozent Trometamol oder ein Homologes davon mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder ein Salz davon.

10. Kontaktlinsenpflegemittel gemäss Anspruch 1 enthaltend

Aminopropylbiguanid	0,0005 bis 0,05 mg/ml
2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol	1,00 bis 4,00 mg/ml
	insbesondere etwa 2,5 mg/ml

30 und HCl zur Einstellung eines pH-Wertes von 7,0 bis 7,5.

11. Kontaktlinsenpflegemittel gemäss Anspruch 1 enthaltend zusätzlich einen oder mehrere Zusatzstoffe ausgewählt unter Substanzen, die die Tonizität beeinflussen, oberflächenaktiven Substanzen, die Viskosität beeinflussenden Substanzen und Komplexbildnern.

12. Kontaktlinsenpflegemittel gemäss Anspruch 1 enthaltend

Polyaminopropylbiguanid (Cosmocil ®)	0,002 mg/ml
2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol	2,5 mg/ml
NaCl	7,5 mg/ml
Poloxamer 407	10 mg/ml
Hydroxyethylcellulose	3,2 mg/ml
EDTA	1 mg/ml

50 und HCl zur pH-Einstellung.

13. Kontaktlinsenpflegemittel gemäss Anspruch 1 enthaltend

Aminopropylbiguanid (Cosmocil ®)	0,001 mg/ml
2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol	2 mg/ml
NaCl	7,4 mg/ml
Poloxamer 407	1,0 mg/ml
EDTA	0,25 mg/ml

5

10

und HCl zur pH-Einstellung.

14. Verwendung eines Kontaktlinsenpflegemittels gemäss Anspruch 1 zur Reinigung und / oder Desinfektion einer Kontaktlinse.

15

15. Verfahren zur Reinigung und / oder Desinfektion einer Kontaktlinse, dadurch gekennzeichnet, dass ein Kontaktlinsenpflegemittel gemäss Anspruch 1 für eine Zeitspanne mit einer Kontaktlinse in Kontakt gebracht wird, die für eine Reinigung oder Desinfektion ausreichend ist.

20

25

30

35

40

45

50

55



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 93 81 0410

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE					
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch			
D, P, X	WO-A-9 211 876 (SCHERING) * Seite 3, Zeile 23; Ansprüche 1,7-10 * ---	1-7, 14, 15			
A	WO-A-9 117 469 (VEPEX CONTRACTOR) * Ansprüche 1,7; Beispiel 8 * ---	1			
A	US-A-4 490 389 (E.L. NELSON) * Spalte 6, Zeile 55 - Zeile 60; Anspruch 4; Beispiel V * ---	1			
A	AU-B-565 948 (A.J. COWLE) * Anspruch 10 * -----	1			
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt					
<table border="1"> <tr> <td>Recherchenort DEN HAAG</td> <td>Abschlußdatum der Recherche 06 AUGUST 1993</td> <td>Prüfer PELTRE CHR.</td> </tr> </table>			Recherchenort DEN HAAG	Abschlußdatum der Recherche 06 AUGUST 1993	Prüfer PELTRE CHR.
Recherchenort DEN HAAG	Abschlußdatum der Recherche 06 AUGUST 1993	Prüfer PELTRE CHR.			
<table border="1"> <tr> <td> KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur </td> <td> T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument ----- A : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument </td> </tr> </table>			KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur	T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument ----- A : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur	T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument ----- A : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument				

EPO FORM 1503 01.92 (P0403)